

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕНА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тюлип 10 mg филмирани таблетки
Tulip 10 mg film-coated tablets

Тюлип 20 mg филмирани таблетки
Tulip 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20060627/28

Разрешение № BG/H4/Mb-71/258-9

Одобрение № 28-06-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тюлип 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).
Помощи вещества: лактозаmonoхидрат. 1 таблетка съдържа 34,80 mg лактоза monoхидрат.

Тюлип 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).
Помощи вещества: лактозаmonoхидрат. 1 таблетка съдържа 34,80 mg лактоза monoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тюлип 10 mg филмирани таблетки - бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 10" от едната страна.

Тюлип 20 mg филмирани таблетки - бледожълти, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 20" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестерolemия

Тюлип е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишението общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротein В и триглицериди при възрастни, подрастващи и деца над 10 години с първична хиперхолестерolemия, включително фамилна хиперхолестерolemия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

Тюлип е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия като допълнение към другите методи за понижаване нивото на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи не са налични.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване



Профилактика на сърдечно-съдови инциденти при възрастни пациенти, при които е оценен висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1) като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди да получи Тюлип пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Тюлип.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента към лечението.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата се извършва през интервали от 4 или повече седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (месена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно с Тюлип 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се наблюдава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се поддържа при продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението започва с Тюлип 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това, или дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или се прилага комбинация от секвестрант на жълчните киселини и аторвастатин 40 mg еднократно дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Налични са ограничен брой данни (вж. точка 5.1).

Дозировката на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи терапевтични средства (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива средства.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози, за да се поддържат нива на LDL-холестерола според настоящите ръководства.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се налага промяна на дозата (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Тюлип трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2). Тюлип е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Приложение в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70 години, приемащи препоръчителните дози, са сходни с тези при общата популация.



Педиатрична употреба

Хиперхолестеролемия

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист с опит в лечението на хиперлипидемия при деца. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за оценяване на подобрението.

За пациенти на възраст над 10 години препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg на ден с титриране на дозата до 20 mg на ден. Титрирането на дозата трябва да се извърши според индивидуалния отговор и поносимост при педиатричните пациенти. Има само ограничени данни относно безопасността при педиатрични пациенти, лекувани с дози над 20 mg, отговарящи на около 0,5 mg/kg.

Опитът в лечението на деца на възраст от 6 до 10 години е ограничен (вж т. 5.1)

Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти под 10 годишна възраст.

Други фармацевтични форми/концентрации могат да са по-подходящи за тази група пациенти.

Начин на приложение

Тюлип е предназначен за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

4.3 Противопоказания

Тюлип е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи мерки за контрацепция (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни прояви

Трябва да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появят белези или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези чернодробни функционални тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на отклонението (отклоненията). Ако повищението на трансаминазите, надхвърлящо повече от три пъти горната граница на нормата, персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Тюлип (вж. точка 4.8).

Тюлип трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без коронарно сърдечно заболяване (КСЗ), които са били с насокро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA), е показал по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, започнали с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск е отбелаян предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. При пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт балансът между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от



хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза - потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) (>10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

Много рядко е съобщавано за имуно-медирана некротична миопатия (IMNM) по време на или след лечението с някои статини. IMNM се характеризира клинично чрез постоянна проксимална мускулна слабост и повищени нива на серумна креатинкиназа, които се запазват въпреки прекратяването на лечението със статини.

Преди лечението

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатинфосфокиназата (СРК) трябва да се изследват преди започване на лечение със статин в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в напреднала възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива ситуации трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на СРК са значително повищени (> 5 пъти над нормата).

Измерване на креатинкиназата (КК)

Креатинкиназата (КК) не трябва да се изследва след напрегнато физическо натоварване или при наличието на вероятна алтернативна причина за увеличението на КК, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако изходните стойности на СРК са значително повищени (> 5 пъти над нормата), нивата трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за появя на мускулни болки, крампи или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на СРК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повищени (> 5 пъти над нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СРК са повищени до



пъти над нормата.

- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на аторвастатин или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Приемът на аторвастатин трябва да бъде преустановен, ако е налице клинично значимо повишение на нивата на СРК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременен прием с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрлати, еритромицин, ниацин, езетимиб, телапревир или комбинацията тиранавир/ритонавир. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случаи, когато е необходимо едновременното прилагане на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощнни инхибитори на CYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Тюлип не трябва да бъде приложен едновременно със системни лекарствени форми, съдържащи фузидова киселина или до 7 дни след спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при които системното приложение на фузидова киселина се счита за важно, лечението със статини трябва да бъде преустановено по време на приема на фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (някои, от които фатални) при пациенти приемали комбинация от фузидова киселина и статини (вижте точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени, незабавно да потърсят консултация с лекар, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При редки обстоятелства, когато се налага продължително лечение, напр. за лечение на тежки инфекции, нуждата от съвместна употреба на Тюлип и фузидова киселина трябва да бъде оценена за всеки индивидуален случай и да се прилага под пряко лекарско наблюдение.

Педиатрична употреба

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3-годишно проучване, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на Tanner Stage и измерването на височината и теглото (вж. точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест

При прием на някои статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациентът е развили интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет



Някои факти предполагат, че статините като клас повишават нивото на кръвната глукоза и при някои пациенти с висок риск от бъдещо развитие на диабет могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е уместна подходяща диабетна грижа. Този риск, обаче се надвишава от намалението на съдовия риск при статини и следователно не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението със статин. Пациенти с повишен риск (глукоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30kg/m², увеличено ниво на триглицериди, хипертония) трябва да се мониторират както клинично, така и биохимично в съответствие с националните ръководства.

Помощни вещества

Тюлип съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глукозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане ОАТР1B1. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимид (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощнни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибирамт активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повищена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска максимална доза на аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента. Клинично проследяване се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна на дозировката на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P 450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане ОАТР1B1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин тий като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо



намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно и, ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за оценка на терапевтичните ефекти.

Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).

Гемфиброзил / фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да се повиши при едновременното прилагане на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациентът трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия, включително рабдомиолиза. Затова рискът от такива състояния може да бъде повишен при едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се внимателно клинично мониториране на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0,74), когато колестипол е приложен едновременно с Тюлип. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Тюлип и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

При едновременната употреба на системни форми на фузидова киселина и статини се повишава риска от миопатия, включително и рабдомиолиза. Механизмът на това взаимодействие (било то фармакодинамично, фармакокинетично или и двете) все още не е известен. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (включително летални) при пациенти, приемали такава комбинация.

Ако е необходимо лечение със системна фузидова киселина, лечението с Тюлип трябва да бъде прекъснато по време на прилагането на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия, когато аторвастатин е приложен едновременно с колхицин и затова е необходимо повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

При многократно прилагане на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин стадионарните концентрации на дигоксин се повишават леко. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви



Едновременното прилагане на Тюлип с перорален контрацептив води до повищена плазмена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на 80 mg аторвастиatin дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата до 15-тия ден от лечението с аторвастиatin. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастиatin при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подсигури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастиatin се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастиatin не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействието между прилагани лекарствени продукти са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Горепосочените взаимодействия при възрастните и предупрежденията в т.4.4 трябва да се вземат под внимание и за педиатричната популация.

Таблица 1: Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастиatin

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастиatin		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастиatin е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастиatin дневно. Препоръча се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на 8 часа, 10 дни	20 mg еднократна дневна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	



Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват пониски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5 пъти	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват пониски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.



Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg ведньж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 28 седмици	40 mg ведньж дневно за 28 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия на магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml, четири пъти дневно, 17 дни	10 mg ведньж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg ведньж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки.
Рифампин 600 mg ведньж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg единократна доза	1,12	Aко едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване при едновременно прилагане на аторвастатин и рифампин.
Рифампин 600 mg ведньж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg единократна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единократна доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите
Фенофибрат 160 mg ведньж дневно, 7 дни	40 mg единократна доза	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите
Боцепревир 800 mg 3 пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	2,3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневно 20 mg при едновременно приложение с боцепревир.

& Представлява съотношението на лечението (едновременно приет лекарствен продукт с аторвастатин спрямо аторвастатин, приет самостоятелно).

Вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.

* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

**Съотношение въз основа на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти



Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специални препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg, два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

[&] Представлява съотношение на лечението (едновременно приложен лекарствен продукт плюс аторвастатин спрямо аторвастатин, приет самостоятелно).

* Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Тюлип е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния рисков свързан с първичната хиперхолестерolemия.

По тези причини Тюлип не трябва да се прилага при жени, които са бременни, забременяят или подозират, че са бременни. Лечението с Тюлип трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3).



Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции жените, приемащи Тюлип, трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тюлип повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Според базата данни от плацебо контролирани клинични проучвания с аторвастатин от 16 066 (8755 Lipitor срещу 7311 плацебо) пациенти, лекувани в продължение на средно 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили лечението поради нежелани реакции в сравнение с 4,0% при пациентите, приемали плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит по-долу е представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на Тюлип.

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде установено).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия.

Нечести: хипогликемия, повишаване на теглото, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия.

Редки: периферна невропатия.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение.

Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус



Много редки: загуба на слуха.

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения:

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, флатуленция, диспепсия, гадене, диария.

Нечести: повръщане, болка в горната и долната част на корема, оригане, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит.

Редки: холестаза.

Много редки: чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алопеция.

Редки: ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артракгия, болка в крайниците, мускулни спазми, подуване на ставите, болка в гърба.

Нечести: болки във врата, мускулна слабост.

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване.

С неизвестна честота: имуно-медирирана некротична миопатия (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, астения, болка в областта на гръденния кош, периферен оток, умора, висока температура.

Изследвания

Чести: повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повищена серумна креатинфосфокиназа.

Нечести: левкоцити в урината.

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с Тюлип, е съобщавано за повишени серумни трансаминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (повече от 3 пъти над нормалните стойности) повишения на серумните трансаминази са установени при 0,8% от болните, лекувани с Тюлип. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатинфосфокиназа (CPK) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани с Тюлип, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0,4% от лекуваните с Тюлип пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, имат профил на нежелани лекарствени реакции, сходни с тези при пациентите, лекувани с плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани в двете групи, независимо от оценката на причинно следствената връзка, са инфекциите.



Няма клинично значимо въздействие върху растежа и половото съзряване в тригодишно проучване, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на Tanner Stage и измерването на височината и теглото. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни пациенти.

Базата данни за клинична безопасност включва данни за безопасност за 520 педиатрични пациенти, които са получили аторвастатин, сред които 7 пациенти са под 6-годишна възраст, 121 пациенти на възраст от 6 до 9 години и 392 пациенти на възраст от 10 до 17 години.

Въз основа на наличните данни, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца са същите както при възрастните.

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Нарушена сексуална функция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, ИТМ $> 30 \text{ kg/m}^2$, повишени нива на триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Тюлип няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според необходимостта. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и да се мониторират нивата на серумната СРК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, обикновени HMG-CoA-редуктазни инхибитори, ATC код C10AA05

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата - скороствоопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептор с висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава



броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружен с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия - група болни, които обикновено не се влияят от понижаващи липидите лекарства.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротein B (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерола и аполипопротein A₁ в доза-зависимо проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестерolemия, нефамилна хиперхолестерolemия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротein B намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия

В мултицентрово осем седмично отворено проучване за милюсьрдна употреба с факултативен удължителен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са установени хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия. При тези 89 пациенти, средното понижение на LDL-холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

В клиничното проучване Обратно развитие на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid –Lowering Study (REVERSAL)) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно ниво на понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18th месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Медианата на процента на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна точка (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротein B с 39,1% (правастатин: -22,0%, p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL- холестерол с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.



Профилите на безопасност и поносимост в двете лекувани групи са били сравними.

Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху основните сърдечно-съдови крайни цели не е изследван в това проучване. Ето защо клиничната значимост на тези „въображаеми“ резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови събития не е известна.

Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (non-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна точка, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки редукция на риска с 16% ($p=0,048$). Това е предимно вследствие на 26% редукция на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда ($p=0,018$). Другите вторични крайни цели не достигат статическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL съответства на описаният в точка 4.8.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляло, плацебо-контролирано проучване, Anglo-скандинавско проучване за сърдечно-съдов изход – клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)). Пациентите са с хипертония, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, пущене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, общ холестерол:HDL-C >6, периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предходен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са преценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или схема, основаваща се на амлодипин, или схема, основаваща се на атенолол), в комбинация или с аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168), или с плацебо (n=5,137).

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общо сърдечно-съдови инцидентни и реваскуларизацияционни процедури	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общо коронарни инциденти	29%	178 спрямо 247	1,4%	

¹Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно



проследяване от 3,3 години.

ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт.

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са били значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента, $p=0,17$ и 74 спрямо 82, $p=0,51$). В анализа на подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от страна на основната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) е значимо редуцирана от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо контролирано проучване Проучване на аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C $\leq 4,14 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78 \text{ mmol/l}$ (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пущене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно ($n=1,428$) или плацебо ($n=1,410$) при медиана на проследяване 3,9 години.

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Големи-сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остръ МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, CABG, PTCA, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ(фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

¹Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години; CABG - коронарен артериален байпас; ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт; PTCA - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или изходното ниво на LDL-холестерола на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана по отношение нивото на смъртност (82 смъртни случаи при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, $p=0,0592$).

Рециклиращ инсулт



В проучването Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SPARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна ишемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72 – 1,00; P=0,05 или 0, 84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на ишемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%, p=0,01) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% спрямо 33/2 366, 1,4%, p=0,02) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рисът от ишемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рисът от ишемичен инсулт при тези пациенти също е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) при лечение с аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) при прилагане на плацебо в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години

Проведено е едно 8 седмично, отворено проучване при деца и подрастващи с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни нива на LDL-C ≥ 4 mmol/L, за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин. Включени са общо 39 деца и подрастващи на възраст от 6 до 17 години. Кохорта А включва 15 деца на възраст от 6 до 12 години и стадий по Танер 1. Кохорта Б включва 24 деца на възраст от 10 до 17 години и стадий по Танер ≥ 2 .

Началната доза аторвастатин е била 5 mg на ден, като дъвчащи таблетки, в кохорта А и 10 mg дневно като таблетка в кохорта Б. Било е разрешено дозата аторвастатин да бъде удвоена, ако пациентът не е достигнал таргетното ниво на LDL-C < 3.35 mmol/l през седмица 4 и в случай че поносимостта е била добра.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B са се понижили на седмица 2 при всички участници. При пациентите, чиято доза е била удвоена, е наблюдавано допълнително понижение на стойностите установено при първото измерване на втората седмица след увеличаване на дозата. Средният процент на пониженията на липидните параметри е създаден в двете кохорти, независимо дали пациентите са останали на първоначалната си доза или са удвоили. На 8-та седмица, усреднено процентът на изменение спрямо изходното ниво на LDL-C и общия холестерол е съответно приблизително 40 % и 30% в рамките на експозицията.



Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, следвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета в постменархе на възраст 10-17 години (средна възраст 14.1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия, са били рандомизирани към аторвастиatin (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици, след което всички са приемали аторвастиatin за още 26 седмици. Дозата аторвастиatin (веднъж дневно) е 10 mg през първите 4 седмици и е била титрирана до 20 mg ако нивото на LDL-C е било >3.36 mmol/l. Аторвастиatin значително е понижил плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аплипопротеин В по време на 26 седмичната двойно-сляпа фаза. Достигнатата средната стойност на LDL-C е 3.38 mmol/l (граници: 1.81-6.26 mmol/l) в групата на аторвастиatin спрямо 5.91 mmol/l (раници: 3.93-9.96 mmol/l) в групата на плацебо по време на 26 седмичната двойно-сляпа фаза.

Едно допълнително проучване на аторвастиatin спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години показва, че аторвастиatin (N=25) води до значително понижение на LDL-C в седмица 26 ($p<0.05$) в сравнение с колестипол (N=31).

Проведено е проучване за палиативна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия), включващо 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастиatin, титриран според отговора (някои участници са получили 80 mg аторвастиatin на ден). Проучването продължило 3 години: LDL-холестеролът се е понижил с 36%.

Дългосрочната ефективност на лечението с аторвастиatin по време на детството за намаляване на заболеваемостта и смъртността в зряла възраст все още не е установена.

EMA освобождава от задължението да се подават резултатите от проучвания с аторвастиatin при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за превенция на сърдечно-съдови събития (виж т.4.2 за информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аторвастиatin се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастиatin. След перорално приложение бионаличността на аторвастиatin филмирани таблетки е 95 до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастиatin е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастиatin е приблизително 381 L. Аторвастиatin се свързва с плазмените протеини в >98%.

Биотрансформация

Аторвастиatin се метаболизира от цитохром P-450 3A4 до орто- и паракидроксилирани теривати и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези лекарства се



метаболизират допълнително чрез глюкурониране. *In vitro* инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парагидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин се изльчва предимно с жълчката след хепатален и/или екстракхепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на биологично активни метаболити.

Специални популации

Старческа възраст: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

Педиатрична популация: В едно отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия стадий 1 по Танер ($N=15$) и стадий ≥ 2 по Танер ($N=24$) и начални нива на LDL-C ≥ 4 mmol/l са били лекувани съответно с 5 или 10 mg дъвчащи таблетки аторвастатин или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е била единствената значима ковариант във фармакокинетичния модел на популацията на аторвастатин. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни, когато се оценява алометрично към телесното тегло. Съществено понижение на LDL-C и общия холестерол е наблюдавано в рамките на въздействието на аторвастатин и о-хидрокси аторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробна недостатъчност: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително по-високи (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизъм: Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повищена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в батерия от 4/6/10 тестове в един анализ *in vivo*. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на изиски дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0 до 24 часа) в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на



хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни. Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При пълхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози, при пълхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. Развитието на поколението при пълхове е забавено и постнаталното оцеляване намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При пълхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При пълхове плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Аторвастатин не е показал канцерогенност при пълхове. Максималната използвана доза е била 63 пъти по-висока от максималната доза при човек (80 mg/ден) на база mg/телесно тегло и между 8 и 16 пъти по-висока на база стойности на AUC₀₋₂₄ определени от общата инхибираща активност. По време на 2-годишно проучване при мишки, честотата на хепатоцелуларния аденом при мъжките и хепатоцелуларния карцином при женските се увеличават при прилагане на максималната доза, а максималната прилагана доза е 250 пъти по-висока от максималната доза за човек на база mg/телесно тегло. Системната експозиция е била 6-11 пъти по-висока на база стойности на AUC₀₋₂₄.

Аторвастатин не демонстрира мутагенен или канцерогенен потенциал при 4 *in vitro* изследвания със и без метаболитна активация и при 1 *in vivo* проучване. В проучвания при животни аторвастатин не показва въздействие върху фертилността на мъжките и женските при дози съответно от 175 mg/kg/ден и 225 mg/kg/ден и не е бил тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тюлип 10 mg филмирани таблетки:

Ядро:

микрокристална целулоза;
лактозаmonoхидрат;
кроскармелоза натрий;
хидроксипропилцелулоза;
полисорбат 80;
магнезиев оксид;
колоиден безводен силициев диоксид;
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропилметилцелулоза;
хидроксипропилцелулоза;
титанов диоксид (Е 171);
макрогол 6000;
талк

Тюлип 20 mg филмирани таблетки:

Ядро:

микрокристална целулоза;
лактоза monoхидрат;
кроскармелоза натрий;
хидроксипропилцелулоза;
полисорбат 80;
магнезиев оксид;
колоиден безводен силициев диоксид;
магнезиев стеарат



Филмово покритие:
Хидроксипропилметилцелулоза;
хидроксипропилцелулоза;
титанов диоксид (Е 171);
макрогол 6000;
жълт железен оксид (Е172);
талк

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки аторвастатин 10 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки аторвастатин 20 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тюлип 10 mg филмирани таблетки: 20060627

Тюлип 20 mg филмирани таблетки: 20060628

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 08/11/2006
Подновяване на РУ: 17/01/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2017

